

【効果】通常の痛みとは異なり、いわゆる神経痛といわれる「間欠的に起こる針を刺すような電撃痛」に対して有効である。最も効果が確立されているのは三叉神経痛であるが、同様の病態が示唆される舌咽神経痛に対しては効果がある。糖尿病性神経障害による不快なしびれや痛みに対しても使われることがあるが、神経痛ほどの効果は期待できない。

【注意点】①に準ずる。症状が寛解すれば徐々に漸減中止する。CBZのみで効果が不十分なときは、バクロフェン、アミトリプチンとの併用、または外科的治療を考慮する。

②代謝・排泄 経口投与による吸収は比較的遅く、投与後6～12時間に血中濃度はピークに達する。70～80%が血漿蛋白と結合。CBZのT1/2は投与初期には30～40時間と長い。自身の代謝を促進する酵素誘導が起こるため、長期投与ではしだいにT1/2が短くなる。このため、血中濃度をモニターしながら投与量、投与回数を調節する必要がある。

③薬物相互作用 ジルチアゼム、ベラパミル、イソニアジド、シメチジン、マクロライド系抗菌薬、ダナゾールなどはCBZの血中濃度を上昇させて中毒症状を引き起こすことがある。また、経口避妊薬、ワルファリン、ステロイド薬、テオフィリン、ハロペリドール、シクロスポリンなどはCBZにより血中濃度が減少し、効果が減弱しやすい。

④副作用 投与量と関係がある副作用としては、めまい、ふらつき、複視、消化器症状(食欲不振や悪心)などがあり、投与後1～2時間後にみられることが多い。過敏反応で頻度が高いのは発疹(約10%)で、ただちに投与を中止する必要がある。最も問題となるのは骨髄抑制による再生不良性貧血であるが、致命的な骨髄抑制の発生頻度はきわめて稀である。これとは別に投与初期に一過性の白血球減少がみられることがある。顆粒球が1,000/ μ L以下になる場合は投与を中止する。

⑤同種薬剤 他の抗てんかん薬については、「73. フェニトイン」、「74. バルプロ酸」の項を参照のこと(※184, 189ページ)。

⑥標準的な1日量の薬価 錠 15.1～90.6円(1日200～1,200mg)

◎文献

1) Brodie MJ et al: N Engl J Med 1996; 334: 168-175

2) 北原光夫, 渥義義仁, 高木誠(編): 内科レジデント治療マニュアル, 医学書院, 2001, p408-418

76

レボドパ・カルビドパ(ネオドパストン®) —抗パーキンソン病薬

レボドパ(levodopa)は、パーキンソン病治療の主体を占める薬剤である。パーキンソン病では黒質線条体路におけるドパミンの不足があるが、ドパミンは血液脳関門を通過しないため、これを通過するドパミンの前駆体であるレボドパが投与される。レボドパは脳内で黒質線条体ニューロンに取り込まれ、ドパ脱炭酸酵素によりドパミンに変換される。脳外の末梢組織におけるドパミンへの変換を抑制するため、最近ではレボドパ単剤(ドパストン®)よりもレボドパとドパ脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパ(carbidopa)との合剤(ネオドパストン®; Neodopaston®)が好んで使用される。

④剤形 錠 100 mg(レボドパ 100 mg, カルビドパ 10 mg)・250 mg(レボドパ 250 mg, カルビドパ 25 mg)

⑤病態に感じた使い方

⑥①パーキンソン病(特発性パーキンソニズム)

【用法】ネオドパストン®はレボドパ量として100～200 mg(分1～2, 食後)より開始。副作用がなければ3～4日おきに少量ずつ増量し、初期には300 mg/日(分3)程度を維持量とする。効果が不十分な例や進行例では600～900 mg/日まで増量。

【効果】パーキンソン病の症状のうち、とくに無動、固縮に対して著効を示す。安静時振戦に対する効果は比較的少ない。

【注意点】レボドパはパーキンソン病に対し有効であるが、後に述べるようなレボドパの長期投与による効果減弱や副作用を少なくするため、症状を100%改善させるといふ治療態度は慎むべきである。症状の6～8割程度の改善を長期にわたり維持することを目標とする。このため、レボドパの使用量は必要最小限とし、効果が不十分な場合は他の抗パーキンソン病薬との併用を行う。

日常生活動作(ADL)障害が軽微な症例(ヤールの重症度分類I～II度)では、まずドパミン受容体アゴニストであるプロモクリプチン(パーロ

デル[®]、ペルゴリド(ペルマックス[®])、カベルゴリン(カバサル[®])、タリベキソール(ドミン[®])、プラミベキソール(ピ・シフロール[®])を使い、無動によるADL障害が強くなった時点で(ヤールの重症度分類III度以上)、レボドパを開始(併用)するのが一般的な方法である。

レボドパの効果が不十分になった場合は他のドパミン受容体アゴニスト、アマタジン(シンメトレル[®])、セレギリン(エフビー[®])の併用を考慮する。抗コリン薬も軽症例には有効であるが原則として高齢者(70歳以上)には投与しない。

②症候性パーキンソンニズム

パーキンソン病以外の症候性パーキンソンニズムに対してはパーキンソン病に対するほどの効果は期待できない。レボドパを使用する場合も少量(300 mg まで)の投与にとどめるべきである。

代謝・排泄

経口投与後、ネオドパストン[®]では約2時間後に血中レボドパ濃度はピークに達する。同じレボドパ量を投与した場合、合剤の最高血中濃度は単剤の4～5倍に達する。単剤から合剤へ剤形変更する場合の投与量はレボドパ量として約1/4から1/5とする。セレギリンはレボドパの代謝阻害薬(MAOB阻害薬)であるのでレボドパ服用時には併用によりレボドパの副作用が出現しやすくなるので注意が必要である。

副作用

投与初期には消化器症状(悪心・嘔吐)の出現頻度が高い。このため、投薬は少量より開始し、また食直後の内服とする。長期治療例では消化器症状の発現は稀で、空腹時の内服も可能となるので、食後の内服にこだわらず患者の生活パターンに合った投薬スケジュールを組むことが可能となる。

レボドパ長期投与例や進行例ではwearing-off現象(薬効の減弱や有効時間の短縮)、on-off現象(突然の症状悪化や軽快)、不随意運動(口舌ジスキネジアや四肢・体幹の舞踏病様運動)、精神症状(幻覚、せん妄)、起立性低血圧などの副作用の発現が高頻度となる。この場合は投与方法の工夫や多剤併用を行う必要がある。専門医へのコンサルテーション

ョンが必要である。また、レボドパ投与の急激な中止は悪性症候群を起すことがあるので避けるべきである。

同種薬剤

末梢ドパ脱炭酸酵素阻害薬としてカルビドパの他にベンセラジドを組み合わせた合剤(マドパー[®]など)があるが、使用法や効果はネオドパストン[®]と同様に考えてよい。

標準的な1回量/1日量の薬価

図 46.2～277.2円(1日100～600mg/レボドパ量として)

文献

- 1) Calne DB: N Engl J Med 1993; 329: 1021-1027
- 2) Koller WC et al: Neurol 1994; 44 (suppl 10): 1-52
- 3) 日本神経治療学会: パーキンソン病治療ガイドライン 2002: 臨床神経学 2002; 42: 430-494

執筆者一覧 治療薬マニユアル2006〈高木先生〉

解説・処方例

- (五十音順) (五十音順)
- 渥美 義仁 (東京都済生会中央病院、内科部長)
 五十嵐徹也 (筑波大学教授、医業情報部長)
 上野 文昭 (大船中央病院、特別顧問)
 越前 宏俊 (明治薬科大学教授、薬物治療学)
 岡 慎一 (国立国際医療センター・ACC臨床研究開発部長)
 北原 光夫 (東京都済生会向島病院、院長)
 葛原 茂樹 (三重大学教授、神経内科)
 古泉 秀夫 (前国立国際医療センター・薬剤部)
 小山 茂 (東京都立広尾病院、内科医長)
 杉山幸比古 (自治医科大学教授、呼吸器内科)
 関 颯 (前経済産業省診療所、所長)
 ● 高木 誠 (東京都済生会中央病院、副院長)
 高橋 尚人 (自治医科大学助教授、総合産科助産師母子医療センター)
 堤 治 (東京大学大学院教授、周産期医学)
 寺澤 捷年 (千葉大学大学院教授、和歌診療学)
 中川 武正 (聖マリアンナ医科大学教授、東病院内科)
 奈良 信雄 (東京医科歯科大学大学院教授、臨床検査医学)
 仁志田博司 (東京女子医科大学教授、附属母子総合医療センター所長)
 西山信一郎 (虎の門病院分院、内科総合診療科部長)
 濱田 篤郎 (海外勤務健康管理センター・研修交流部長)
 藤本 卓司 (市立野病院、総合内科部長)
 宮坂 信之 (東京医科歯科大学大学院教授、膠原病・リウマチ内科)
 村井 善郎 (東京都多摩老人医療センター、血液科医長)
 村木 良一 (国立病院機構横浜・相模原センター、皮膚科医長)
 望月 真弓 (北里大学薬学部教授、臨床薬学研究センター)
 八木 剛平 (慶應義塾大学講師、精神・神経科学)
 山門 賢 (三井記念病院、総合健康センター所長)
 渡辺健太郎 (東京都済生会中央病院、内科)

添付文書情報

- 荒 義昭 (国立病院機構甲府病院・薬剤科)
 蟻川 勝 (国立病院機構本部、医薬部研究開発推進室)
 飯合 等 (国立病院機構栃木病院、薬剤科製剤主任)
 岡野由美子 (国立病院機構横浜・浦区救急センター、薬剤科試験検査主任)
 勝海 学 (国立病院機構横浜田病院、薬剤科調剤主任)
 鈴木 義彦 (国立国際医療センター・副薬剤部長)
 濱 敏弘 (徳研研明病院、薬剤部)
 谷地 豊 (前国立国際医療センター・武蔵病院、薬剤科調剤主任)
 山岸美奈子 (国立精神・神経センター武蔵病院、薬剤部治療主任)

目次

図解 薬理作用	2~15
統合失調症、感情障害(うつ病・躁病)、てんかん、パーキンソン病、喘息、心不全、不整脈、高血圧、高脂血症、糖尿病、貧血、動脈血栓症、静脈血栓症	
添付文書情報と臨床解説	
● 解熱・鎮痛・抗炎症薬	19
非麻薬性鎮痛薬(オピオイド)	25
ピリン系解熱鎮痛薬	29
非ピリン系解熱鎮痛薬	30
合剤	31
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)	38
消炎・鎮痛坐薬	70
小児用解熱坐薬	76
● 片頭痛治療薬	79
麦角アルカロイド	81
Ca拮抗薬	84
トリプタン系薬剤	85
● 抗リウマチ薬	91
抗リウマチ薬(DMARDs)	91
金製剤	104
経皮吸収型ステロイド剤	106
● 痛風・高尿酸血症治療薬	107
発作治療薬	109
高尿酸血症治療薬	110
● 催眠・鎮静薬	115
ベンゾジアゼピン系薬物	117
バルビツール酸誘導体	129
その他	131
● 抗不安薬	139
ベンゾジアゼピン系	141
非ベンゾジアゼピン系	154
● 抗精神薬	157
A群：高力価群	160
B群：低力価群	169

C群：中間・異型群	1
D群：特効型抗精神病薬	1
● 抗うつ薬・気分安定薬・精神刺激薬	1
抗うつ薬	1
気分安定薬(抗躁薬)	2
精神刺激薬	2
● 抗てんかん薬	2
フェニトイン系	2
バルビツール酸系	2
アリミドン	2
フェニトインとバルビツール酸系の合剤	2
バルプロ酸ナトリウム	2
カルバマゼピン	2
オキサゾリジン系	2
フェナセミド系	2
スルチアム	2
ベンゾジアゼピン系	2
ペンズイソキサゾール系	2
● パーキンソン病/症候群治療薬	2
レボドパ単剤	2
レボドパとドパ脱炭酸酵素阻害薬の配合剤	2
ドパミン受容体作用薬	2
モノアミンオキシターゼB阻害薬	2
抗コリン薬	2
塩酸アママンタジン	2
ノルエトブリン系作用薬	2
● 脳循環代謝改善薬	2
脳の生理的活性物質	2
その他の薬物	2
脳循環改善薬	2
● 筋弛緩薬	2
麻酔・手術用注射薬	2
悪性高熱症・悪性症候群の治療薬	2
痙攣・筋緊張治療薬	2
ボツリヌス毒素	2
● 自律神経系作用薬	2
消化管機能促進薬	2
重症筋無力症治療薬	2

1. Branch atheromatous disease

東京都済生会中央病院神経内科, 副院長 高木 誠

key words branch atheromatous disease, lacunar infarction, lipohyalinosis, microatheroma, lacunar syndrome, progressing stroke

動 向

Branch atheromatous disease (BAD) は, 米国を代表する stroke neurologist の一人である Caplan LR が 1989 年に Neurology 誌上に「Intracranial branch atheromatous disease; A neglected, understudied, and underused, concept」¹⁾ として提唱した脳梗塞の新しい臨床病理学的な概念である¹⁾. この概念は欧米ではその後あまり注目されることはなく, Medline にて BAD というキーワードで英文の文献検索を行ってもヒットする脳卒中関連の論文はほとんどみあたらない. 一方, 本邦では BAD による脳梗塞の頻度は高く, また急性期に治療抵抗性の神経症状の悪化を伴うことが多いことから, 近年脳卒中の臨床におけるトピックスの一つとして注目されている^{2,3)}. しかし, 現在のところ, BAD の概念, 定義, 診断基準は必ずしも確立しておらず, 脳梗塞における分類上の位置づけについても専門家の間で意見が異なるのが現状である. そこで, 本稿では BAD の概念と定義, 画像所見と診断基準, 臨床像の特徴などについて整理し, BAD の臨床的な意義について考察してみたい.

A. 概念と定義

Caplan が前述の論文の中で BAD という新たな概念を提唱した目的は, ラクナ梗塞の概念をめぐる混乱⁴⁾ を整理するためである. ラクナ梗塞の多くは一般に穿通枝が高血圧性のリポヒアリノーシスによって閉塞することが原因と考えられている (ラクナ仮説). しかし, この説に対しては反論も少なくなく, 高血圧の合併のない症例があることや, 主幹動脈病変や心原性脳塞栓の関与が大きいことを指摘する意見も強い.

Caplan は small deep infarcts (小深部梗塞) の成因として, 従来からいわれている①穿通枝自体の高血圧性血管病変 (リポヒアリノーシスとフィブリノイド変性): 狭義のラクナ梗塞に相当する, ②頭蓋外または頭蓋内の主幹動脈病変: 穿通枝が分岐する部分よりも近位部の高度狭窄または閉塞による穿通枝領域の灌流圧低下, または動脈原性塞栓 (artery-to-artery embolism) による主幹動脈の穿通枝分岐部の閉塞, ③心原性脳塞栓: 心由来の栓子による主幹動脈の穿通枝分岐部の閉塞の 3 つの機序に加え, BAD を 4 番目の成因として提唱した¹⁾. Caplan の定義した BAD は「主幹動脈から分岐する穿通枝 (分枝 branch) (*注 1) の入

口部に起こるアテローム硬化性病変による狭窄または閉塞」で、病理学的にリポヒアリノーシスとは異なる病変であることが強調されている[*注1: Caplanは論文の中で穿通枝を表す用語として penetrating artery (穿通動脈) と branch (分枝) の両者を使っている。はっきりとした使い分けがなされているわけではないが、主に穿通動脈は穿通枝末梢(遠位部)、分枝は穿通枝入口部から近位部を意味する場合に使われているようである。本論文では誤解を避けるために穿通枝という用語で統一する]。そして3例の橋梗塞の剖検例^{5,6)}の検討から穿通枝入口部閉塞の機序として、①親動脈(主幹動脈)の壁在プラーク、②親動脈から穿通枝内へ伸展する合流部プラーク junctional plaque、③穿通枝入口部の微小アテローム micro-atheromaの3つを上げた(図1)。

ここで注意すべきことは、BADでは主幹動脈病変による穿通枝領域梗塞ということがしばしば強調されるが、CaplanはBADの機序として主幹動脈病変ではない微小アテロームによる穿通枝入口部の閉塞(上記③)を含めていることである。すなわち、BADを強調した一番の理由は、穿通枝閉塞の原因を穿通枝遠位部の閉塞(リポヒアリノーシス)と入口部閉塞(アテローム硬化)に分

け、両者を対比させることによって、冒頭で述べたラクナ梗塞についての混乱を整理することが目的であったと考えられる。Caplanは高血圧の合併が多いリポヒアリノーシスに対し、BADでは高血圧の合併が少ないことを強調したが¹⁾、これは後述するようにその後の検討により必ずしも妥当ではないことが明らかとなっている。

またもう1点注意すべきことは、Caplanは「BADによる脳梗塞は1本または2~3本の穿通枝領域に限局する」と、BADでは梗塞巣が2本以上の穿通枝領域に及ぶ可能性を示唆している¹⁾。ただし、梗塞巣が2本以上の穿通枝領域に及ぶ場合は、もともと1本の穿通枝が無症候性に閉塞していて、そこへ側副血行を送っていた穿通枝が新たに閉塞した場合であるとの注釈をつけている¹⁾。したがって、BADによる脳梗塞の範囲は原則として1本の穿通枝領域にとどまるものであって、同時に2本以上の穿通枝領域に梗塞が及ぶことは例外的と考えるべきである。

B. 画像所見と診断基準

1. BADによる梗塞巣の特徴

BADの診断には穿通枝入口部の閉塞を証明す

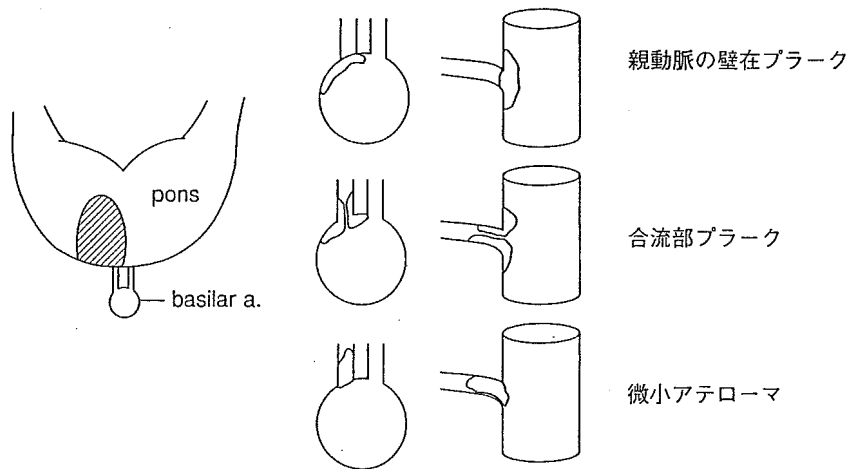


図1 BADによる傍正中橋梗塞¹⁾

る必要があるが、現在の画像診断の技術では穿通枝の閉塞そのものを証明することは困難である。したがって入口部閉塞の結果である梗塞巣の形状の特徴から診断せざるを得ない。

Caplanがその原著で指摘したように、傍正中橋動脈 paramedian pontine artery (PPA) が脳底動脈からの入口部で閉塞した場合には、その梗塞巣は橋腹側に接することが特徴である (図1, 2)¹⁾。これに対し、リポヒアリノーシスによるラクナ梗塞は橋実質の中の小梗塞として描出される。実際、橋腹側に接する橋梗塞をBAD型の橋梗塞とすると、日常臨床で遭遇する頻度は高く、MRIで診断された橋単発梗塞に占めるBAD型梗塞の割合は32～57%と高率である⁷⁻⁹⁾。

ところでCaplanはBADを生じる動脈として、PPA以外にレンズ核線条体動脈、視床膝状体動脈、前脈絡叢動脈、Heubner動脈、視床穿通動脈などを上げている¹⁾。しかし、臨床的にはこれらの動脈領域の梗塞をどのような基準で遠位部閉塞と入口部閉塞に区別するかが問題となる。上述の動脈の中でBAD型の脳梗塞が多くみられる可能性が高いものはレンズ核線条体動脈 lenticulostriate artery (LSA) である。Fisherはすでに

1979年に内包梗塞の責任血管病変について病理学的検討を加え、血管病変の明らかであった9例中6例にLSA近位部の微小アテロームによる閉塞、1例に中大脳動脈の壁在プラークによる入口部閉塞を認めている¹⁰⁾。LSAの外側枝は中大脳動脈のM1またはM2部から分岐するが、傍正中橋動脈と同様に太く大きな灌流域をもっていることが特徴である。灌流域には恒常性があるが¹¹⁾、中大脳動脈からの分岐の仕方にはバリエーションが多い。通常は数本で分岐し、1本の灌流域は最大15mm程度であるが、中には大きな共通幹として分岐するものがあり¹²⁾、この場合は入口部閉塞によりさらに大きな梗塞巣を生じる可能性がある。

LSA領域のBADによる脳梗塞は、従来大型ラクナ、巨大ラクナと診断されていたものに多く含まれる。山本らはラクナ梗塞を長径により10mm未満と10～20mmに分類し、10mm未満をリポヒアリノーシス型小径ラクナ、10～20mmをアテローム型大径ラクナとして両者の臨床的差異を検討している¹³⁾。それによればテント上の急性期ラクナ梗塞67例のうち、小径ラクナは39例(58%)、大径ラクナは28例(42%)で、BADに



図2 BADによる傍正中橋梗塞のMRI

よると思われる大径ラクナが少なくなかった。LSAの灌流域は基底核、内包・放線冠の外側を下から上に扇状に広がるため、入口部閉塞による梗塞巣は通常の5~7mm程度のスライス幅のMRI水平断で、少なくとも3スライス以上に及ぶことが特徴である(図3)。梗塞巣は基底核下部のスライスでは小さく、上方へ行くに従い大きくなる。MRIの冠状断は上下への広がり容易に把握できるのでBAD型梗塞の診断に特に有用である(図3)。LSA領域梗塞39例を水平断で3スライス以上に及ぶもの(BAD型)と2スライス以下(非BAD型)のものに分類した我々の検討では、BAD型が15例(39%)、非BAD型が24例(61%)という結果であった⁹⁾。拡散強調画像が臨床に応用できるようになって、3スライス以上という基準を用いたBADの早期診断が可能になったことは最近の進歩の一つである(図4)。いずれにしてもわが国ではLSAにおいてもPPAと同様にBADの頻度が高いことが明らかである。

Boitenらは、画像所見によりラクナ梗塞を症候性病変に加えて無症候性ラクナを伴うもの(多

発ラクナ)と伴わないもの(単発ラクナ)に分けて検討したところ、多発ラクナでは単発ラクナに比し高血圧とleukoaraiosisの合併率が高く、両者の責任血管病変が異なることを明らかにした¹⁴⁾。尾原らも最近、テント上のラクナ梗塞の検討で同様の成績を報告している¹⁵⁾。さらに梗塞サイズとの関係では多発ラクナには大径ラクナは少なく、単発ラクナに大径ラクナが多いことから、多発ラクナはリポヒアリノーシス、単発ラクナは微小アテロームとBADが主な成因であると推論している¹⁵⁾。

2. BAD症例の主幹動脈病変

Caplanも強調しているように、梗塞巣を灌流する主幹動脈に高度狭窄や閉塞がある場合はアテローム血栓性梗塞と診断すべきであり、BADに含めるべきではない¹⁾。どの程度の狭窄があればアテローム血栓性梗塞と診断するかについては議論があるが、国際的に使われている脳梗塞の分類や診断基準では一般に50%以上の狭窄がある場合とされている¹⁶⁾。通常、主幹動脈の高度狭窄や

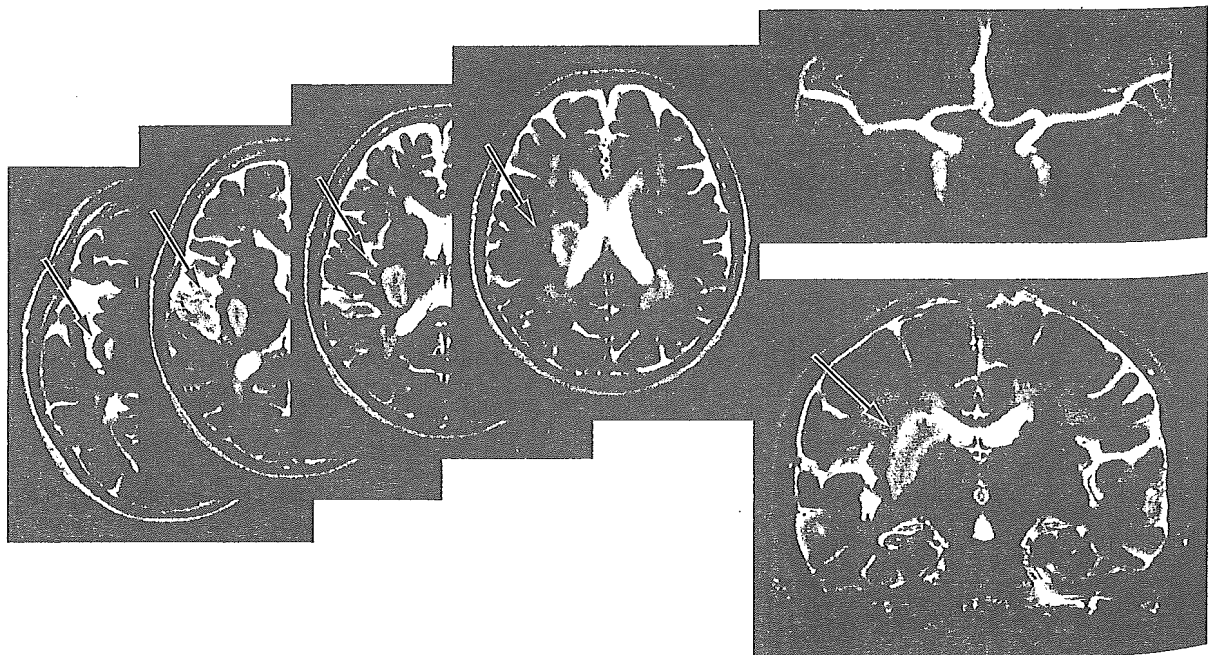


図3 BADによるレンズ核線条体動脈領域梗塞

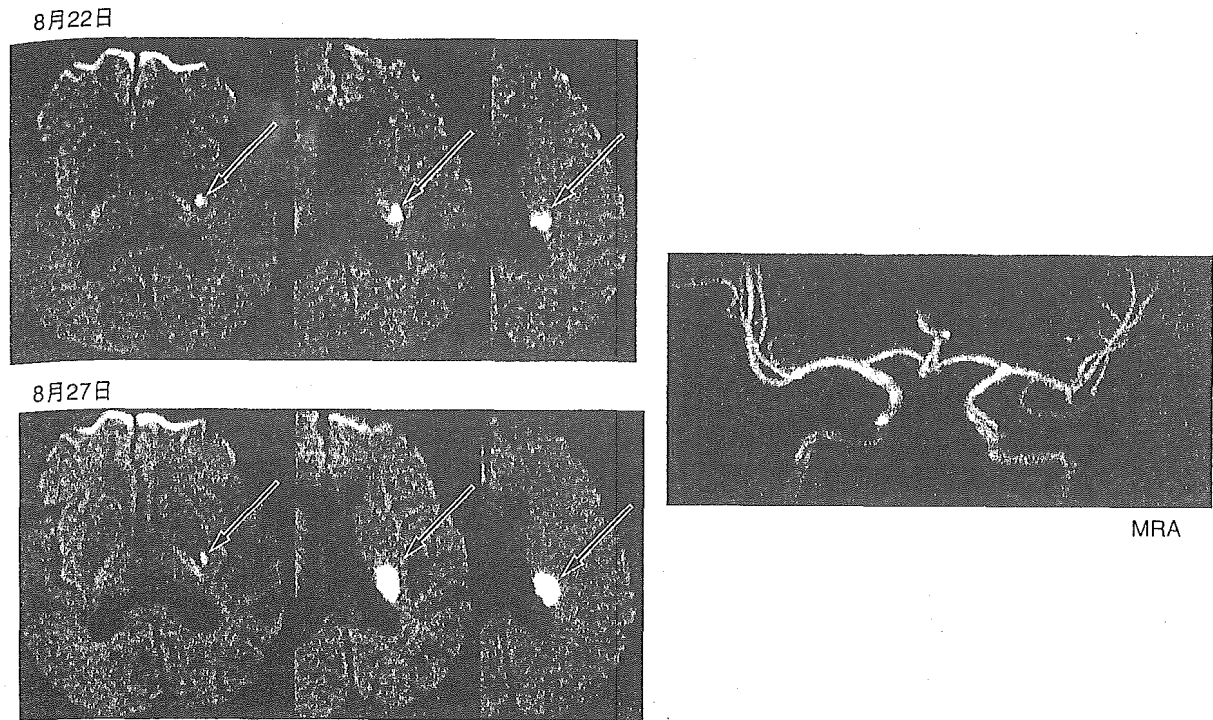


図4 進行型BADのMRI拡散強調画像

閉塞による穿通枝領域梗塞では、同時に複数の穿通枝領域に梗塞巣を生じることが特徴である。

一方、BADでは脳血管造影やMRAにて穿通枝分岐部の主幹動脈に壁不整や軽度狭窄などの程度の軽いアテローム硬化性変化がみられることが多い。これは主幹動脈の壁在プラークの存在を物語っている。尾原らはテント上のラクナ梗塞を大径ラクナと小径ラクナに分け、それぞれの頭蓋内、頭蓋外主幹動脈病変の頻度を検討している¹⁵⁾。その結果、興味深いことに血管病変の程度をmild (<25%狭窄)、moderate (25~50%狭窄)に分けて検討すると、BADが主な成因と考えられる大径ラクナでは頭蓋内、頭蓋外ともにmildな血管病変の頻度は小径ラクナより有意に多くみられたが、moderateな病変は小径ラクナと有意差を認めなかった¹⁵⁾。山本はテント下(PPA領域)とテント上(LSA領域)のBADを比較すると、穿通枝分岐部のアテローム硬化性病変の程度はテント下により強いと述べている²⁾。これは

我々の経験とも一致する所見であり、同じBADでもPPA領域では主幹動脈の壁在プラークまたは合流部プラークが原因となることが多いのに対し、LSA領域では主に穿通枝起始部または近位部の微小アテロームが原因となることが多いことを示唆している。最近、KleinらはBAD型の傍正中橋梗塞24例について、high-resolution MRIを用いて脳底動脈を詳細に検討し、18例(75%)に梗塞巣の高さに壁在プラークの存在を証明した¹⁷⁾。また、工藤らは3テスラMRIを用いた血管壁イメージングがBADの診断に有用であることを報告した¹⁸⁾。今後、このような画像診断技術の進歩により、生前に主幹動脈の壁在プラークや穿通枝入口部閉塞が正確に診断できるようになる可能性があり、BADの病態の理解が飛躍的に進展することが期待される。

3. BADによる脳梗塞の診断基準

これまで述べてきたことから、現在のところ、

我々は表1のようなBADの診断基準が妥当ではないかと考えている。重要なことは混乱を避けるために主幹動脈の高度病変を伴う症例（アテローム血栓性梗塞）と心原性塞栓源のある症例は除外することである。この両者が確実に除外できれば、LSA領域では3スライス以上の代わりに、長径10mm以上の梗塞巣を基準としても大きな問題はないであろう。頻度は多くないにしても、PPAおよびLSA以外の動脈にもBADが存在することは間違いないことと思われるが、それらの動脈では臨床的に穿通枝入口部閉塞を裏付ける所見についての知見が不足しているため、現段階ではBADと診断することは困難である。

鑑別すべき梗塞としては高度の頸動脈病変に伴うことが多い深部境界領域梗塞、中大脳動脈主幹部の塞栓性閉塞による striatocapsular infarction が重要である。その詳細については筆者の別の総説を参照していただきたい^{4,19)}。

表1 BAD型の診断基準(案)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・傍正中橋動脈 (PPA) 領域梗塞:
梗塞巣が橋腹側に接しているもの ・外側線条体動脈 (LSA) 領域梗塞:
梗塞巣が水平断で3スライス以上に及ぶもの ・主幹動脈の高度狭窄 (50%以上) または閉塞, 明らかな心塞栓源を認めない |
|---|

C. 臨床像の特徴

1. 危険因子

はじめに述べたように、CaplanはBADについての原著の中でリポヒアリノーシス型のラクナ梗塞に比べ、BADでは高血圧が少ないことが特徴であるとしたが、その後の報告では両者の高血圧の頻度には差がないとする成績が多い。

田中らの橋梗塞についてのBAD型と非BAD型の比較検討では、BAD型に高血圧が少なく、

糖尿病、高脂血症が多い傾向がみられたが、統計学的に有意差はなかった²⁰⁾。Toyodaらの同様の検討でも両者の年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症の頻度に有意差はみられなかった⁷⁾。KataokaらはBAD型で喫煙率が有意に高かったが、その他の危険因子には差がみられなかったと報告している²¹⁾。

テント上のラクナ梗塞を検討した尾原らの検討では、大径ラクナ (BAD型) と小径ラクナの比較では大径ラクナに女性が多かった以外、両者の危険因子に差はなかった。しかし、前述したようにテント上ラクナ梗塞を多発ラクナと単発ラクナに分類して両者を比較すると、多発ラクナに高血圧が有意に多く大径ラクナが少ないことから、多発小径ラクナはリポヒアリノーシス型の血管病変が主因であると述べている¹⁵⁾。

我々のBAD型橋梗塞を対象とした検討でも女性の比率が高かった²²⁾。しかし、その後症例数を増やし、前述の診断基準により分類したテント上下のBAD型と非BAD型のラクナ梗塞を比較検討したところ、BAD型に高齢者が多くみられたことと、脳卒中の既往歴が少なかった以外、その他の背景因子に差はみられなかった^{23,24)}。

以上のように危険因子、背景因子の差によってBADを抽出することは困難なようである。これはおそらく非BAD型とされた梗塞巣の中にも微小アテロームによる穿通枝閉塞例が多く含まれるためと思われる。高血圧を主因とするリポヒアリノーシスによるラクナ梗塞と、BADや微小アテロームなどのアテローム硬化性病変によるラクナ梗塞を区別するためには、Boitenら¹⁴⁾、尾原ら¹⁵⁾が指摘したように多発性の無症候性ラクナやleukoaraiosisの合併の有無を重視する方が有用である。

本邦ではBADが多いことが予測されるが、これは日本人では高血圧、糖尿病患者が多いことを反映して、欧米人よりも頭蓋内アテローム硬化が

強いことと関係している可能性がある²⁵⁾。また、最近、頭蓋内アテローム硬化とメタボリックシンドロームの関与が注目されているが²⁶⁾、BADについてもメタボリックシンドロームとの関連について今後検討する必要がある。

2. 神経症候

テント上、テント下ともにBAD型脳梗塞の神経症候の基本はラクナ症候群で、特にpure motor hemiparesis (PMH) の頻度が高い。BAD型脳梗塞は一般に通常のラクナ梗塞に比べ梗塞巣が大きいことを反映して、急性期の神経学的な転帰は不良であることが多いが、その原因の多くは片麻痺の程度が重いためである。

テント下のPPA領域のBADでは不全片麻痺とともに構音障害が強いことが特徴である。我々の22例のBAD型橋梗塞の検討では構音障害、不全片麻痺は全例にみられ、dysarthria-hemiparesis syndromeというべき症例が多かった²²⁾。その他、小脳失調も約半数にみられ、ataxic-hemiparesis (AH)、dysarthria-clumsy hand syndrome (DCS) を呈する症例も少なくない。また、興味深いことに、頻度は低いが知覚障害、意識障害、眼振、眼球運動障害などの橋被蓋の神経症候を伴う症例もみられた²²⁾。ただし、これらの被蓋の神経症候は急性期のみに一過性にみられることが多かった。通常、橋底部と被蓋部では血管支配が異なるが、橋中部では大型のPPAが底部だけではなく被蓋まで支配することが多いので²⁷⁾、PPAの閉塞だけで被蓋の神経症候が出現しうると考えられる。PPA領域のBAD型脳梗塞では橋被蓋の症候を伴うことが少なくないとの同様の指摘は多くみられる^{7,8,20,21)}。田中はsensorimotor stroke (SMS) はBAD型のみにもみられ、非BAD型のラクナ梗塞との鑑別に有用であると指摘している²⁰⁾。また、KimらはBAD型傍正中橋梗塞症例の神経症候と画像所見を対比検討したところ、

PMHは橋中部および下部、DCSは橋上部に多くみられた²⁸⁾。

テント上のLSA領域のBADの神経症候についての報告は少ないが、pure sensory strokeを除く古典的ラクナ症候群を呈することが一般的である。構音障害の頻度はテント下よりも低い²⁹⁾。

3. 進行性脳卒中

BADの臨床的に最も大きな問題点は、急性期に進行性脳卒中の経過をとることが多いことで、この点は多くの報告の一致するところである^{2,30-33)}。特に片麻痺の増悪が最も多い。

我々のテント上下のラクナ梗塞をBAD型51例と非BAD型96例に分けた検討では、発症後の全経過を通じて症状の進行がみられた割合は、BAD型51%、非BAD型22%とBAD型に有意に多かった²⁴⁾。また、何らかの抗血栓療法を開始した後に進行した症例の割合もBAD型31%、非BAD型5%とBAD型に有意に多く、治療抵抗性であることが問題となる。症状の進行時間も長いことが特徴的で、発症後72時間以上にわたって症状が進行した症例はBAD型22%、非BAD型3%とBAD型、特にテント上のBAD型に多かった²⁴⁾。このように症状の進行を示した症例では、進行後に画像検査を再検すると必ず梗塞巣が拡大していることが特徴である(図4)。この点はすでにLodderらによるCTを用いた検討³⁴⁾で以前から指摘されていたが、TeraiらもMRI拡散強調画像を用いて同様の所見を報告している³⁵⁾。

なぜ、BADによる脳梗塞では進行性脳卒中となりやすいのかについては現在のところ不明であり、さまざまな説が提唱されている。最も可能性が高いと信じられているのは穿通枝入口部から近位部にかけての血栓の進展による進行性の分枝閉塞である^{31,32,35)}。この場合、入口部のプラークにできた血栓が遠位に進展する可能性と、分枝の微小アテロームにできた血栓が近位へ進展して隣り

合わせの分枝を閉塞する可能性などが考えられている。山本はBAD型の大径ラクナ梗塞では、小径ラクナ梗塞よりも急性期のTAT、D-dimerなどの凝固・線溶系マーカーが高値であることを明らかにしたが¹³⁾、BADにおける血栓形成の重要性を物語っている。

一方、最近YamadaらはLSA領域の発症24時間以内のラクナ梗塞26例についてMRIとperfusion CTを施行し、神経症候が進行した13例と進行しなかった13例の脳循環諸量（脳血流量（CBF）、脳血液量（CBV）、平均通過時間（MTT））を比較検討した³⁶⁾。進行例ではMRIによる梗塞巣の拡大がみられたが、同時に非進行例に比し梗塞巣近傍に有意なCBF減少とMTT延長があり、進行の原因は梗塞巣を中心とした血行力学的な障害であると推察している。Yamadaらは穿通枝の閉塞であっても周辺領域からの微小循環による血流維持が重要であることを指摘しているが、従来、穿通枝は終動脈であるので周囲からの側副血行の影響は少ないと考えられてきた。最近Feeksらは剖検脳基底核の微小血管構築の検討により、同名の穿通枝内であれば実際に前毛細血管レベルで多数の吻合がみられることを明らかにしており¹¹⁾、BAD型脳梗塞の進行に血行力学的な要因が関与する可能性がある。また、スペインのCastilloらのグループは、ラクナ梗塞の進行の原因として、興奮性伝達物質であるグルタミン酸の増加と抑制性伝達物質であるGABAの減少³⁷⁾、サイトカインのTNF- α や接着分子のICAM-1の増加³⁸⁾など、虚血巣における分子レベル、細胞レベルの代謝性機序による神経細胞死の進展を重視している。

D. 治療と予後

BAD型の脳梗塞は梗塞巣が大きいことから通常ラクナ梗塞に比べて、急性期の転帰は不良

であることが多い。特に神経症候の増悪を示したものでは片麻痺が高度になりやすく、機能障害を残しやすい。我々の70例のラクナ梗塞の検討では退院時の転帰良好（modified rankin scale \leq II）な者の割合は、BAD型72%、非BAD型90%で、BAD型で有意に不良であった⁹⁾。田中らの報告でもBAD型の橋梗塞では急性期の予後が不良であった²⁰⁾。したがって、BADでは特に急性期（発症から数日以内）の症候の悪化を防ぐための治療が重要である。しかし、これまでBADに対する急性期の各種治療法の効果を検討した報告はほとんどみられない。

前述したように筆者らの経験でもBADでは種々の抗血栓療法に抵抗性の症状悪化を示すことが多い。BADは発症時にはラクナ症候群を呈することが多いため、わが国ではラクナ梗塞の診断のもとにオザグレルが投与される場合が少なくなると思われるが、オザグレル投与中にもかかわらず症状が進行する例が多い³⁹⁾。抗凝固療法（アルガトロンバ、ヘパリン）がより有効である可能性はあるが、症状の進行を示してからでは抗凝固療法を開始、または抗血小板療法から抗凝固療法へ変更しても無効であることが多い^{40,41)}。発症時にBADの早期診断が可能であれば、通常ラクナ梗塞よりも、はじめからより強力な抗血栓療法（抗血小板療法+抗凝固療法、血栓溶解療法など）を考慮すべきであるが、この点については今後の検討が待たれる。また、症状の進行に虚血代謝過程や血行力学的要因が関与するのであれば、種々の脳保護薬や血液希釈療法などの効果も検討すべきであると思われる。

長期予後は一般にリポヒアリノーシス型の多発ラクナよりも再発率は低いとする報告が多いが^{42,43)}、橋のBAD型では発症から比較的早期の再発率が高いとの指摘もあり³⁰⁾、二次予防対策を含め、今後の検討が必要である。

E. BADの臨床的意義と今後の課題

BADによる脳梗塞は、現在使われている脳卒中中のNINDSIII分類によれば、ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞の中間的な位置を占めるものといえる。ラクナ症候群を主体とする点、梗塞巣が穿通枝領域に局限する点はラクナ梗塞に一致するが、梗塞巣の大きさがしばしば診断基準である1.5cmを超える点は矛盾する。ただし、BADによる梗塞巣は急性期には浮腫の影響もあり大きくみえることが多いが、慢性期には縮小して1.5cm以下となるのが一般的である。一方、アテローム血栓性梗塞を主幹動脈に50%狭窄以上の高度病変を認めるものとする、BADをアテローム血栓性梗塞と診断することは多くの場合できない。しかし、病理学的にアテローム硬化による血管病変を主体とする点では両者の成因は共通する。現状ではBADによる脳梗塞をラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、その他の脳梗塞のどれに分類するかは施設の考え方により異なっている。

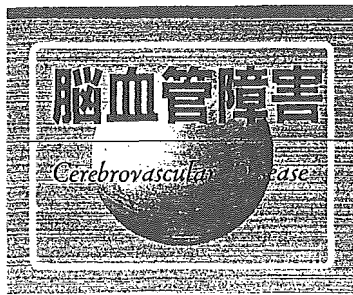
BADを診断する臨床的意義は、わが国において諸外国より頻度が高いことが予測されること、発症後しばしば進行性脳卒中を呈し治療抵抗性となることが多い点である。急性期脳梗塞症例を多くみている者であれば、これまで述べてきたようなBADの臨床的特徴をもった一群の症例が存在し、治療上の無力感を感じた経験をもったことは少なくないはずである。重要なことはBADをどこに分類するかではなく、Caplanが本概念を提唱した原点に帰って、穿通枝領域梗塞 (small deep infarcts) の一病型として抽出し、その頻度、病態、治療法を明らかにすることである²⁾。画像診断技術の向上により主幹動脈の壁在プラークの存在、穿通枝入口部から近位部にかけての閉塞の有無が診断できるようになれば、BADの病態の理解は飛躍的に進歩することが期待できる。また、BADによる脳梗塞の進行を予防ないし停止させ

るためには、まず進行の原因は何かを解明することが必要である。

文献

- 1) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989; 39: 1246-50.
- 2) 高木 誠. branch atheromatous diseaseの概念と臨床像. In: 峰松一夫, 編. 脳卒中診療のコツと落とし穴. 東京: 中山書店; 2003. p. 46-7.
- 3) 山本康正. BADの概念とその臨床的意義. In: 峰松一夫, 編. 進行性脳卒中とBAD. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2004. p. 22-41.
- 4) 高木 誠. ラクナ梗塞と穿通枝系梗塞—概念と定義の整理—. *日本臨牀*. 1993; 51(増刊号): 635-41.
- 5) Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: A cause of pontine infarction. *Neurology*. 1971; 21: 900-5.
- 6) Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar branches. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 1977; 40: 1182-9.
- 7) Toyoda K, Saku Y, Ibayashi S, et al. Pontine infarction extending to the basal surface. *Stroke*. 1994; 25: 2171-8.
- 8) Bassetti C, Bougousslavsky J, Barth A, et al. Isolated infarcts of the pons. *Neurology*. 1996; 46: 165-75.
- 9) 高木 誠, 溝井令一, 野末果林, 他. ラクナ梗塞の病型分類と来院時の鑑別予測因子. *脳卒中*. 2000; 22: 112.
- 10) Fisher CM. Capsular infarcts. The underlying lesions. *Arch Neurol*. 1979; 36: 65-73.
- 11) Feeks JA, Hsu S, Chaloupka JC, et al. Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia. *Ann Neurol*. 2005; 58: 18-30.
- 12) Marinkovic S, Kovacevic M, Marinkovic J. Perforating branches of the middle cerebral segments. *J Neurosurg*. 1985; 63: 266-71.
- 13) 山本康正, 大岩海陽, 林 正道, 他. ラクナ梗塞における凝固・線溶活性—lipohyalinosis型小径ラクナとアテローム型大径ラクナの差異—. *臨床神経*. 1999; 39: 1104-8.
- 14) Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke*. 1993; 24: 652-6.
- 15) 尾原知行, 山本康正, 大岩海陽, 他. 血管病変を考慮したラクナ梗塞の臨床的分類—ラクナ梗塞の数とサイズによる細分類—. *臨床神経*. 2005; 45: 6-12.

- 16) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.
- 17) Klein IF, Lavallee PC, Schouman-Claeys, et al. High-resolution MRI identifies basilar artery plaques in paramedian pontine infarct. *Neurology*, 2005; 64: 551-2.
- 18) 工藤雅子, 高橋 智, 水野昌宣, 他. Branch atheromatous diseaseの血管壁MRイメージング. *脳卒中*. 2005; 27: 186.
- 19) 高木 誠. ラクナ梗塞の発生機序. In: 山口武典, 内山真一郎, 松本昌泰他, 編. *脳卒中学 The Frontiers of Strokeology*. 東京: 医学書院; 1998. p. 36-45.
- 20) 田中弘道, 斎藤 潤, 磯江健二, 他. 傍正中枝入口部閉塞による橋梗塞の臨床的検討. *脳卒中*. 1995; 17: 51-7.
- 21) Kataoka S, Hori A, Shirakawa T, et al. Paramedian pontine infarction. *Neurological/topographical correlation*. *Stroke*. 1997; 28: 809-15.
- 22) Takagi M, Hoshino H, Takeuchi I, et al. The dysarthria-hemiparesis syndrome; A stroke syndrome of paramedian pontine infarctions caused by atheromatous branch occlusion of the basilar artery. *Can J Neurol Sci*. 1993; 20(Suppl. 4): S173.
- 23) 村井麻衣子, 足立智英, 高木 誠, 他. Branch atheromatous disease(BAD)とラクナ梗塞—鑑別と進行の予測因子についての検討—.*脳卒中*; 2004; 26: 297.
- 24) 足立智英, 高木 誠, 星野晴彦, 他. Branch atheromatous diseaseとラクナ梗塞の進行, その関連因子について. *脳卒中*. 2004; 26: 263.
- 25) Caplan LR. Diabetes and brain ischemia. *Diabetes*. 1996; 45 Suppl 3: S95-7.
- 26) Bang OY, Kim JW, Lee JH, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2005; 65: 296-8.
- 27) 後藤 昇. 橋の動脈支配. In: 小島徳造, 監修. *脳・脊髄血管の解剖*. 東京: 医歯薬出版; 1971. p. 96-107.
- 28) Kim JS, Lee JH, Im JH, et al. Syndrome of pontine base infarction. A clinical-radiological correlation study. *Stroke*. 1995; 26: 950-5.
- 29) Nighoghossian N, Ryvlin P, Trouillas P, et al. Pontine versus capsular pure motor hemiparesis. *Neurology*. 1993; 43: 2197-201.
- 30) Kaps M, Klostermann W, Wessel K, et al. Basilar branch disease presenting with progressive pure motor stroke. *Acta Neurol Scand*. 1997; 96: 324-7.
- 31) Nakamura K, Saku Y, Ibayashi S, et al. Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology*. 1999; 29-33.
- 32) Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002; 33: 1510-6.
- 33) Kunz S, Griesse H, Busse O. Etiology and long-term prognosis of unilateral paramedian pontine infarction with progressive symptoms. *Eur Neurol*. 2003; 50: 136-40.
- 34) Lodder J, Gorsselink EL. Progressive stroke caused by CT-verified small deep infarcts; relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand*. 1985; 71: 328-30.
- 35) Terai S, Hori T, Mitake S, et al. Mechanism in progressive lacunar infarction. A case report with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2000; 57: 255-8.
- 36) Yamada M, Yoshimura S, Kaku Y, et al. Prediction of neurologic deterioration in patients with lacunar infarction in the territory of the lenticulostriate artery using perfusion CT. *AJNR*. 2004; 25: 402-8.
- 37) Serena J, Leira R, Castillo J, et al. Neurologic deterioration in acute lacunar infarctions. The role of excitatory and inhibitory neurotransmitters. *Stroke*. 2001; 32: 1154-61.
- 38) Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. A potential therapeutic target. *Stroke*. 2002; 33: 982-7.
- 39) 溝井令一, 高木 誠, 星野晴彦, 他. ラクナ梗塞の急性期の症状の増悪に関係する要因. *脳卒中*. 1999; 21: 156.
- 40) 細見明子, 山本康正. ラクナ梗塞における急性期増悪に対する治療効果. *神経治療*. 2004; 21: 284.
- 41) 足立智英, 高木 誠, 星野晴彦, 他. Branch atheromatous diseaseの初期診断と治療. *神経治療*. 2004; 21: 285.
- 42) Jong GD, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts. Further auguments from a study on prognosis. *Stroke*. 2002; 33: 2072-6.
- 43) Arauz A, Murillo L, Cantu C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*. 2003; 34: 2453-8.



北川一夫

脳血管障害への酸化ストレスの関与は、実験的検討において極微弱発光法、電子スピン共鳴法などを用いて証明され、臨床的にもフリーラジカル捕捉薬が脳梗塞に対する脳保護薬として登場している。酸化ストレスの制御は、脳保護戦略を考えるうえで重要である。

緒言

脳血管障害と酸化ストレスの関連を考える前に、脳血管障害すなわち脳卒中の臨床病型について触れておく。脳卒中には、血管が閉塞する虚血性の脳梗塞と、脳実質内の血管が破綻する脳出血、くも膜下腔を走行する血管が破綻するくも膜下出血の3病型が存在する。さらに脳梗塞は、心臓由来の血栓が飛来して脳血管を閉塞する心原性脳塞栓症、脳へ灌流する主要動脈のアテローム硬化を基盤として発症するアテローム血栓性脳梗塞、脳実質内の細動脈硬化により穿通枝動脈が閉塞して発症するラクナ梗塞の3病型に分類される。フリーラジカル捕捉薬のエグラボンは、脳梗塞すべてに適応を有しているが、発生するフリーラジカル種、フリーラジカル産生源、フリーラジカル量はおおのこの病型により異なっているものと推定される。

ヒト脳梗塞におけるフリーラジカル産生の評価

脳虚血モデルを用いた実験的検討では、極微弱発光法、電子スピン共鳴法、サリチル酸を灌流液とした微小透析法などにより、フリーラジカル産生は、虚血・再灌流後に爆発的に生ずること、永久閉塞モデルにおいては、虚血中心部より虚血辺縁部で多くのフリーラジカルが産生されることが報告されている。また、虚血脳におけるフリーラジカル産生源としては、ミトコンドリア電子伝達系、アラキドン酸代謝カスケード、アストロサイト、ミクログリアなどでの誘導型一酸化窒素合成酵素、誘導型シクロオキシゲナーゼ、白血球などが存在する。しかし、ヒト脳卒中臨床例でのフリーラジカル検出手段は確立されていない。したがって、ヒト脳梗塞症例での酸化ストレスの評価については、血液、髄液などのサンプルを用いた過酸化物質の計測、剖検脳を用いたフリーラジカル産生源の測定などが行われてきている。脳梗塞症例では、対照例に比べ血清での過酸化脂質の指標であるマロンジアルデヒド(malondialdehyde; MDA)、4-ヒドロキシノネナル(4-hydroxynonenal; HNE)、さらに酸化ストレスを引き起こすホモシステイン濃度が上昇し、抗酸化作用を有するアスコルビン酸濃度が減少していることが報告されている(図)¹⁾。剖検脳を用いた検討では、フリーラジカル産生源のひとつであるアラキドン酸代謝カスケードの酵素である誘導型シクロオキシゲナーゼ、5-リポキシゲナーゼの発現が脳梗塞組織で亢進してみられることも明らかになっている²⁾。これらの結果は、間接的ではあるがヒト脳梗塞においても酸化ストレスが病態に関与していることを示すものである。

ヒト脳梗塞における酸化ストレスの制御

今日、わが国ではフリーラジカル捕捉薬であるエグラボンを認可され、脳梗塞臨床に用いられている。虚血性神経細胞死に関する研究が進み、これまでグルタミン酸受容体拮抗薬をはじめ多くの脳保

用語解説——ホモシステイン

アミノ酸の一種。先天的な酵素欠損症、ビタミンB₆、B₁₂、葉酸欠乏時、腎不全時などに上昇し、血管内皮障害、フリーラジカル産生を引き起こす。

用語解説——グルタミン酸

興奮性神経伝達物質。生理的な状態ではシナプス伝達時にシナプス前終末から放出され、シナプス後部の受容体に結合し情報伝達を行う。脳虚血時には生理的な状態の100倍以上のグルタミン酸がシナプス間隙に放出される。

用語解説——脳虚血耐性現象

脳神経細胞にあらかじめ軽い虚血負荷を加えておくと、その後に加わる重度の虚血侵襲に対して抵抗性を獲得するようになる現象のこと。

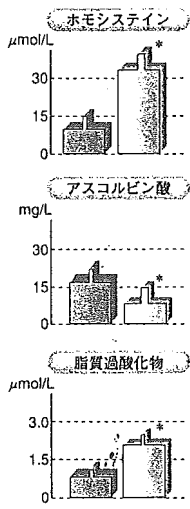


図 脳梗塞患者血清でみられる酸化ストレス指標
 □: コントロール例, n=22,
 ■: 脳梗塞(心原性脳梗塞を除く), n=30,
 * p<0.05 vs コントロール.

護候補薬が開発されてきたが、臨床例において有効性が確認されたのはフリーラジカル捕捉薬である。エダラボン以外にもニカラベンにも有効性が確認され、また現在くも膜下出血後の脳血管攣縮に用いられている塩酸ファスジルにも Rho キナーゼ抑制作用がありフリーラジカル消去薬としての作用が明らかとなり、ヒト脳梗塞症例でも有意な予後改善効果が報告されている。また、実験的な検討で電子スピン共鳴法においてスピントラップ薬として用いられるニトロン化合物のひとつ NXY-059 は、齧歯類、霊長類の脳虚血モデルで脳梗塞サイズ縮小効果を示し、ヒト脳梗塞症例でも安全性が確認され、有効性の検証が進められている³⁾。2002 年、心

肺停止症例に対する低体温療法の有効性が報告されたが、脳温の低下は実験的検討では最も顕著な脳保護効果を示す。そのメカニズムのひとつに脳温低下によるフリーラジカル産生量の低下が寄与していると考えられる。

脳梗塞における酸化ストレスの両面性

虚血性脳障害の病態増悪因子としてのフリーラジカルについてこれまで論じてきたが、少量のフリーラジカルは組織、細胞の生存維持に欠かせない。脳では、あらかじめ軽い虚血負荷を加えておくとその後に加わる重度の虚血負荷に対する抵抗性が増加するようになり、われわれはこの現象を脳虚血耐性現象として報告してきた⁴⁾。そのメカニズムは実験的にも多くの検討がなされ、フリーラジカルによる細胞刺激の重要性が報告されているが、2000 年以後、ヒト脳梗塞症例においてもあらかじめ一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)が加わっていると、その後に発症した脳梗塞の重症度が軽減することが相次いで報告されている。なかでも TIA の発症後、血液中の炎症性サイトカイン腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- α : TNF- α)の上昇が虚血脳保護効果と関連していることを示すデータが報告され注目される⁵⁾。動物実験では、あらかじめ TNF- α で刺激しておくことと脳虚血に対する抵抗性が増大(クロストレランス)するが、これら炎症性サイトカイン刺激はフリーラジカル産生を引き起こすのでフリーラジカル刺激が各種の遺伝子発現を引き起こし、組織防御的に作用したことが想定される。

今後の課題

ヒト脳梗塞において発生する大量のフリーラジカルは、組織障害性に働いており、その制御が脳保護を考えるうえで重要であることは疑う余地はない。今後はヒト脳卒中症例におけるフリーラジカル産生の評価法の開発とともに、脳卒中各病型ごとに、いつ、どのようなラジカル種を制御することが治療上有益なのかを明らかにしていく必要がある。

References

- 1) El Kossi MM et al : Stroke 31 : 1889-1892, 2000
- 2) Tonimoto H et al : Acta Neuropathol 104 : 601-607, 2002
- 3) Lees KR et al : Stroke 34 : 482-487, 2003
- 4) 北川一夫 : 分子脳血管病 3 : 135-142, 2004
- 5) Castillo J et al : Ann Neurol 54 : 811-819, 2003

関連事項

- 神経細胞=アストロサイト ▶▶ 148 頁
- 脳虚血 ▶▶ 236 頁
- 脳浮腫 ▶▶ 238 頁
- エブセレン ▶▶ 304 頁
- エダラボン ▶▶ 312 頁

コクランコラボレーション

北川一夫

医学情報が氾濫する今日、個々のテーマに即した重要な医学文献や情報を的確に選別し理解することは、多大な労力を要することとなる。また、非専門領域や医療関係者以外にとって、個々の情報を自分で集めて理解し解析することはわざわざ困難である。コクランコラボレーションは、多数の医学文献のなかから利用者にとって必要な情報のエッセンスを作成、更新し、提供する計画である。エビデンスに基づいた医療行為が要求される今日の医療現場では、コクランコラボレーションの刊行するコクランライブラリーは EBM の中核的存在といえる。

目的

コクランコラボレーション(コクラン共同計画)は、ヘルスケアの介入の有効性に関するシステムティックレビューを作成し、手入れし、アクセス性を高めることによって、人々がヘルスケアに関して情報に基づいた意思決定を行えるようサポートすることを目的とした国際プロジェクトである¹⁾。EBM(evidence-based medicine)の情報インフラストラクチャーと位置づけられ、ヘルスケア分野全般のなかでエビデンスの作成および普及に中核的役割を担う。コクラン共同計画の運営委員会が活動方針として作成したストラテジック・プランには、以下の4つの目標が設定されている。①広範にわたるヘルスケア問題についてのレビューの入手を可能にし、コクランのシステムティック・レビューの質を保証する、②コクランのレビューおよびコクランコラボレーションのその他の商品へのアクセスを高める、③コクランコラボレーションにおける効率的かつ透明な組織構造および管理システムを保証する、④コクランコラボレーションの持続的発展を達成する。

背景

コクランコラボレーションのコクランは、EBMの3人の父の1人であるイギリスの医師アーチャー・コクラン(Archibald L Cochrane)に由来する。1970年代に医学的な介入には無作為化比較試験が必要で、その情報が集約され、最新化され、必要な人々に伝えられるべきことを力説したのがアーチャー・コクランである。このコクランの提議に応じて、1993年イギリスで国民保険サービスの一環として設立され、非営利の慈善団体として登録されている。

コクランコラボレーションの作業方針の原則

コクランコラボレーションでは、作業を行うにあたって、以下の10の原則に基づくことが明記されている。①コミュニケーションよく、開かれた意思決定とチームワークに支えられる、②個人の熱意を活用し異なる技能や立場の人が動くことを支える、③作業の重複を避け成果を最大限に活用できるよう運営、管理、調整する、④バイアスを最小にするために科学的厳格さや広範囲からの参加を保証し利害の摩擦を避けるよう取り組む、⑤常に最新の情報を提供する、⑥適切性を確保するため人々がヘルスケアを選択するのに重要なアウトカムを用いてヘルスケア介入を評価することを推進する、⑦世界中のユーザーへ広く伝えるための価格設定、内容、媒体を推進する、⑧質を確保するため批判に対してはオープンな姿勢で迅速に対応し、方法論には進歩を反映させ、質の改善のためのシステムを開発する、⑨レビュー・編集プロセス・重要な機能に関する責任を維持し更新する、⑩共同計画への広範な分野からの参加を可能にする。

用語解説——システムティックレビュー
メタアナリシスと同様の意味で使われることがある。報告された各研究結果を統計学的に統合することの重要性とともに、それが望ましくない状況においてもバイアスをコントロールする手段をとりながら収集、評価が行われた系統的なレビューである。

用語解説——JANCOG

Japanese informal Network for the Cochrane Collaborationの略である。日本で1994年に発足しコクランコラボレーションを推進、実践する非公式なネットワーク。ホームページ(<http://cochrane.umin.ac.jp/>)では、コクランコラボレーションを日本語でわかりやすく説明している。

多数の臨床研究成果に関する論文，発表

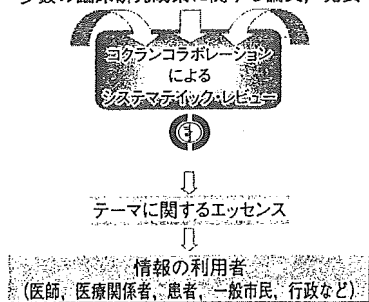


図 コクランコラボレーションの作業の流れ

コクランコラボレーションの構成

コクランコラボレーションのおもな作業(図)は約50の共同レビューグループが行い、コクランレビューの作成，更新にあたっている。このグループのメンバーは、研究者，ヘルスケア従事者，コンシューマ(ヘルスサービスを受ける人)などから構成されている。その1つである脳卒中に関するグループ(Cochrane Stroke Group)²⁾を例にあげると，約10名程度で構成される editorial teamのもとに約250名のレビュー担当者，ほかの研究協力者，英語以外の言語で記載され

た論文の選別，外部レフリーなど総勢約500名程度から構成されている。Cochrane Stroke Groupに登録されたレビューは，2004年12月現在137テーマにのぼり，そのうち79テーマについてはホームページで要旨，詳細あるいはプロトコルをみることができる(<http://www.dcn.ed.ac.uk/csr/csgteam.asp>)。共同レビューグループによるシステムティックレビューの作成，更新は，方法論作業グループ，フィールド，コンシューマ・ネットワーク，各コクランセンターにより支えられている。方法論作業グループは，システムティックレビュー作成のための方法論を開発しレビューの妥当性や精度を改善する方法を提言する。フィールドは，疾患カテゴリーではなくヘルスケア介入による分類，ヘルス・サービス対象者による分類(高齢者など)，ケアの状況による分類であり，そのフィールドでの優先度や見通しを立て，共同レビューグループに対して各種のアドバイスをする。コンシューマ・ネットワークはヘルスサービスを受ける人に情報とネットワークのフォーラムを提供する。コクランセンターは世界各地の15カ所に置かれ，共同レビューグループ，方法論作業グループ，フィールド，コンシューマ・ネットワークの作業を推進する。わが国にはコクランセンターは置かれていないが，JANCOGと呼ばれるコクラン共同計画に対するネットワーク団体が活動中である。

コクランライブラリー

コクランコラボレーションのおもな刊行物で年4回更新され，インターネットからアクセスすることができる(<http://www.cochrane.org>)。共同レビューグループが作成・更新したプロトコルとレビューが掲載されたCDSR(The Cochrane database of Systematic review)が最もよく利用されている。個々のテーマに対する構成は要旨，背景，対象，検索手段，レビューの方法，レビューに用いた各研究の紹介，システムティックレビューの結果，討論，レビュー担当者の結論が記載され，引用文献，各解析結果をまとめた表と図が含まれている。オッズ比で示した治療介入群と対照群の図はわかりやすく，総説や講演によく用いられている。

日常診療への応用

われわれ臨床医が個々の症例での治療手段をEBMに基づいて選択するうえで，コクランライブラリーは大変有用である。わが国では現在各領域で治療ガイドラインの作成が盛んに行われているが，その際にもコクランライブラリーを参考にする必要がある。しかし，コンシューマとしての臨床医は，EBMの価値，コクランコラボレーションによる勧告をよく認識したうえで，各症例ごとにその状況，背景に応じて治療手段を選択することが求められる。

References

- 1) 中山健夫ほか：薬剤疫学8：67-78, 2003
- 2) Sander CP et al：About the Cochrane collaboration. 2004, Issue 4 Art No.：Stroke

関連事項

- 脳卒中治療ガイドライン▶▶ 290頁
- NVAF 日循ガイドライン▶▶ 292頁
- 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン▶▶ 294頁
- AHA ガイドライン▶▶ 296頁

脳虚血の分子病態

北川一夫

大阪大学医学部附属病院脳卒中センター（大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻）

POINT

- 中大脳動脈閉塞に際しては，虚血重度が強く短期間で組織損傷を受ける虚血中心部（コア）と，その周辺部には虚血侵襲が中等度であり神経機能は停止しているが非可逆的な組織損傷に陥っていないペナンブラとよばれる領域が存在する。
- 脳虚血による梗塞病変の発症，進展には，微小循環障害と脳細胞，特に神経細胞の選択的脆弱性が関与する。
- 非致死的な虚血負荷をあらかじめ加えておくことにより，後に加わる本来致死的な虚血侵襲に対する抵抗性を獲得する現象である虚血耐性現象は，各種動物モデル，培養細胞レベルのみならずヒト臨床例でも観察され，その機序の解明を通じて，脳虚血に伴う各種遺伝子発現の意義が明らかになりつつある。

虚血性脳障害の進展過程

中大脳動脈などの脳主幹動脈が閉塞した場合，脳障害の発生を規定する因子として残存血流と虚血時間があげられる。虚血中心部（コア）はいきなり重度の虚血侵襲にさらされることとなり，短期間で梗塞に陥る。虚血辺縁部は残存血流がある程度保たれており，虚血重度が中等度のため神経機能は停止するが細胞膜などの組織構築は保たれており，いまだ非可逆的な障害に陥っていないと考えられている領域（ペナンブラ）が存在する¹⁾（図1）。ペナンブラ領域は1～2日かけて梗塞に進展すると考えられ，この領域をいかにして虚血障害から救うかが脳梗塞急性期治療の要点となるが，そのためには脳梗塞進展のメカニズムを知る必要がある。現在，脳梗塞の進展に寄与している因子として，微小循環障害と脳細胞，特に神経細胞の虚血に対する脆弱性があげられている。

脳虚血に伴う微小循環障害

脳血管が閉塞したのち虚血にさらされた領域では，血管内で赤血球，血小板の凝集による血栓の進展，白血球の活性化，血管内凝集が発生して，微小循環障害が時間を経て発生してくる²⁾（図2）。赤血球，血小板凝集による血栓進展抑制を目的として現在，抗トロンビン薬のアルガトロバン，トロンボキサン合成酵素阻害薬のオザグレルといった薬剤が臨床で用いられている。

一方，虚血領域の血管内皮細胞は活性化され，各種の細胞接着因子（細胞間接着因子，Pセレクトイン，Eセレクトインなど）を細胞表面に発現し，血管内の白血球の血管内皮への接着，内皮下組織への遊走を促進すると考えられる。活性化された白血球，特に顆粒球は，腫瘍壊死因子（TNF- α ）やインターロイキン1 β （IL-1 β ）などの炎症性サイトカインの放出，NADPH酸化酵素由来の酸素ラジカルの産生，誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）などの発現を介して，虚血組織に炎症反応を惹起して虚血障害を増悪すると考えられる。

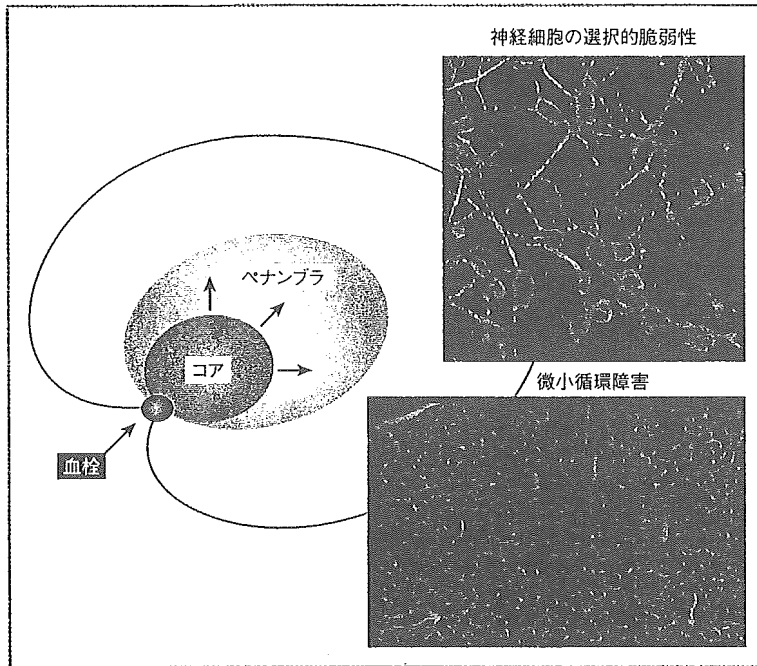


図1 虚血性脳障害の規定因子

血管閉塞が発生すると、重度の虚血が加わる虚血中心部（コア）と、その周辺に虚血にはさらされているが組織はまだ生存しているペナンプラとよばれる領域が存在する。脳梗塞の進展には虚血の重度と時間が重要であるが、ペナンプラでは微小循環障害（蛍光標識血清投与後の毛細血管像を示す）、神経細胞の選択的脆弱性（神経突起を進展した培養神経細胞像を示す）が相互に関連して梗塞へ進展すると考えられ、いかにしてペナンプラが梗塞に陥ることから防衛するかが脳梗塞急性期治療の要点となる。

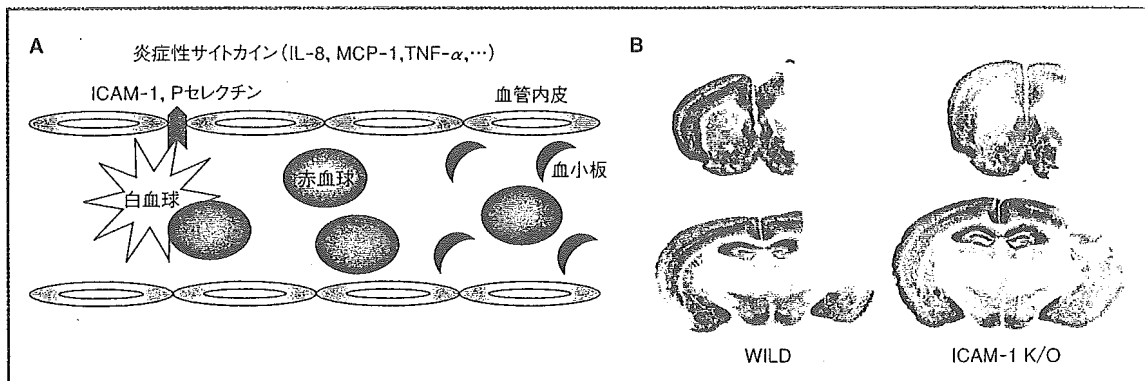


図2 脳微小循環のシエマ(A)とICAM-1欠損マウスでみられる脳梗塞縮小効果(B)

- A: 脳虚血時に発生する微小循環障害には、脳血管内皮細胞と血管内に存在する赤血球、血小板、白血球が関与している。白血球は血管内皮に発現する細胞間接着因子（ICAM-1）やPセレクトリンとの間に粘着、凝集を引き起こし、微小循環を障害するものと考えられる。
- B: 野生型マウス（Wild）とICAM-1欠損マウス（ICAM-1 K/O）の中大脳動脈閉塞2日後の脳梗塞サイズを示す。ICAM-1欠損マウスでは、中大脳動脈灌流領域周辺部において脳梗塞サイズが縮小している。

白血球を標的とした抗炎症療法は実験レベルでは、細胞間接着因子に対する抗体あるいは遺伝子欠損マウスを用いた研究で、微小循環改善と梗塞サイズの縮小効果が観察されているが³⁾、ヒト臨床例での検討は十分行われていない。

神経細胞の選択的脆弱性

脳神経細胞は虚血侵襲に脆弱で、短期間の虚血で血流再開通しても一部の領域は細胞死に陥る。最も典型的な例は、5～10分の一過性重度脳虚血

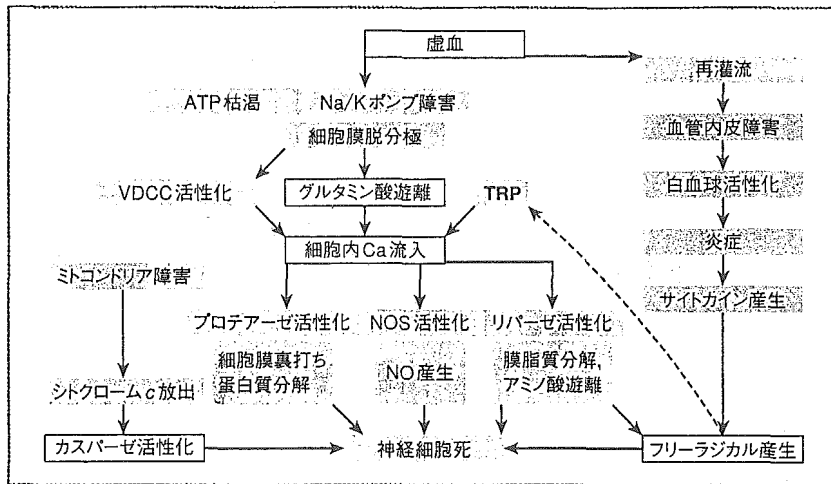


図3 虚血性神経細胞死の分子機構

虚血侵襲後、神経細胞が死滅する過程において、細胞内へのカルシウムイオンの過剰流入、フリーラジカルの産生、アポトーシスの3つの機構が相互に関連しながら作用し、神経細胞は非可逆的な障害を受けると想定される。

VDCc：電位依存性カルシウムチャンネル、NOS：一酸化窒素合成酵素、NO：一酸化窒素、TRP：transient receptor potential

後、再開通して4日目以後に出現する海馬CA₁領域の遅発性神経細胞死である。ラットやマウスの中大脳動脈閉塞モデルでは30分間の虚血の後再灌流しても、線条体では神経細胞死を生ずる。

神経細胞の選択的脆弱性には、微小循環の問題よりも神経細胞固有の要因が関与している⁴⁾。今日までに多くの知見が得られており、①虚血にさらされたシナプス終末部より大量に放出されるグルタミン酸による毒性と、それに伴った細胞内へのカルシウム流入、プロテアーゼ、リパーゼ、一酸化窒素合成酵素が活性化される経路、②虚血再灌流に伴って発生する酸素ラジカル、特に活性化されたアラキドン酸代謝カスケードや虚血組織に集積する白血球から産生されるフリーラジカルが細胞膜脂質、蛋白質、核酸の過酸化障害を引き起こす経路、③虚血により遊離されるシトクロームcや、細胞外からの各種の刺激で活性化されたカスパーゼにより引き起こされるアポトーシス機構を介した経路の、3つの経路に大きく分けられる(図3)。これらの経路は、それぞれまったく独立して作動するのではなく、相互に関連しながら最終的に神経細胞死へと導くと考えられる。今日、臨床で脳梗塞治療薬として登場しているエダラボンはフリーラジカル捕捉薬であるが、実際の脳梗塞ではどれか1つの経路の進行だけを止めても保護効果を期待しがたく、これまでのグルタミン酸

受容体拮抗薬をはじめとした多くの臨床試験で、脳保護効果が見出せなかった原因の1つと考えられる。

虚血耐性現象

脳に強い虚血負荷が加わると、脳細胞は何ら反応することなく死滅していく。しかし虚血侵襲が中等度以下になると、神経細胞は各種の遺伝子発現を含む細胞応答を示すこととなる。脳虚血の分子病態を考えるうえで、虚血侵襲を受けた脳神経細胞の細胞応答、遺伝子発現の意義を明らかにすることは重要と考えられるが、本稿で取り上げる虚血耐性現象は、遺伝子発現の意義に一石を投ずることとなった。

虚血耐性現象⁵⁾は、あらかじめ非致死的是であるが細胞にとってストレスとなりうる虚血負荷を加えておくと、その後に加わる本来致死的な虚血侵襲に対する抵抗性を獲得する現象(図4)⁶⁾であり、当初砂ネズミ脳虚血モデルで見出されたが、そののち動物種を変えても、また脳虚血モデルを変えても確認され、培養神経細胞でも同様な現象が認められている^{7,8)}。また前もって加える負荷は虚血負荷だけではなく、高体温、リポ多糖投与、脱分極刺激などでも虚血に対する耐容能を高めることができクストランスとよばれている。虚